

Gerhard H. Hofmeier

**Das Verhalten von Diastase und Lipase
bei chirurgischen Erkrankungen und Eingriffen
im Oberbauch**

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. *E. K. Frey*

**Das Verhalten von Diastase und Lipase
bei chirurgischen Erkrankungen und Eingriffen
im Oberbauch**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
GERHARD H. HOFMEIER
aus
München



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:

Professor Dr. *E. K. Frey*

Dekan:

Professor Dr. *W. Büngeler*

Tag der mündlichen Prüfung:

17. Juli 1958

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555216_0090

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	6
Methodik	7
Wohlgemuth'sche Diastaseprobe	7
Lipasenachweis nach Heinkel	7
Beschreibung der Methode	7
Fehlerquellen	8
Bemerkungen zur Methode	9
Untersuchungen	10
Ermittlung der Lipasenormalwerte	10
Das Verhalten von Diastase und Lipase bei Pankreasaffektionen	11
Frühere Untersuchungen	11
Eigene Untersuchungen	14
Diskussion	17
Das Verhalten von Diastase und Lipase nach Oberbaucheingriffen und die Beziehungen zur postoperativen Pankreasaffektion	18
Frühere Untersuchungen	18
Eigene Untersuchungen	21
Das gewöhnliche Verhalten der Lipase nach Oberbaucheingriffen	21
Pathologische Fermentwerte	23
1. Beschreibung der Ergebnisse	23
2. Diskussion der Ergebnisse	29
Schlußbemerkungen	33
Zusammenfassung	33
Protokolle	34
Literaturverzeichnis	37

Einleitung

Unter den chirurgischen Erkrankungen der Oberbauchorgane stellen in diagnostischer Hinsicht die des Pankreas noch immer die meisten Probleme. Bei akuten wie bei chronischen Prozessen stößt die differentialdiagnostische Abgrenzung der Pankreasaffektionen häufig auf Schwierigkeiten. Das hat seine Ursache einmal darin, daß Erkrankungen aller im Oberbauch gelegenen Organe sekundär die Bauchspeicheldrüse in den Krankheitsprozeß miteinbeziehen können, zum Zweiten in der engen anatomischen und funktionellen Koppelung von Pankreas und extrahepatischen Gallenwegen, welche die Abtrennung der Pankreasaffektionen gerade von den Erkrankungen der Gallenwege oft unmöglich macht. Da die klinische Symptomatologie vielfach uncharakteristisch ist, stützt sich die Diagnose der Pankreaserkrankungen vor allem auf die Erfassung von Störungen der exkretorischen Tätigkeit der Drüse und auf die damit zusammenhängenden Abweichungen vom physiologischen Spiegel der Pankreasenzyme in Harn und Serum.

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit dem Thema der Fermententgleisung, auf die zum erstenmal *Katsch* aufmerksam gemacht hat, sowie mit ihrer diagnostischen Verwertbarkeit. Dabei spielt die Bestimmung von Diastase und Lipase die entscheidende Rolle.

Die vielen Untersuchungen, die zur Klärung des Problems angestellt wurden, zeitigten zum Teil einander völlig widersprechende Ergebnisse.

Auf der anderen Seite beanspruchen heute die postoperativen Pankreaskomplikationen nach Eingriffen im Oberbauch zunehmendes Interesse; sie finden in der Literatur entsprechende Beachtung, ohne daß daraus über Häufigkeit und klinische Bedeutung eine einheitliche Auffassung resultiert.

Die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen sollen einen Beitrag zu diesen Fragen liefern.

Es wurden insgesamt 44 Kranke der Münchner Chirurgischen Universitätsklinik zur Untersuchung herangezogen. Dieses Beobachtungsgut setzte sich aus Patienten zusammen, bei denen Erkrankungen der Oberbauchorgane, hauptsächlich des Magens und der Gallenwege, festgestellt wurden, und die sich den jeweils angezeigten Eingriffen unterzogen.

Nach *Jorns* sind namentlich vom Nachweis der Diastase in Blut und Harn sowie der (Pankreas-) Lipase im Serum wichtige Aufschlüsse zu erwarten.

Um die Fragen der Zuverlässigkeit der einzelnen Bestimmungen und der postoperativen Pankreasbeteiligung zu untersuchen, wurden bei allen Patienten

1. die Diastase
 - a) im Morgenurin und
 - b) im Serum
 2. die Gesamtlipase (GL) und die Atoxyresistente Lipase (ARL) im Serum
- bestimmt.

Das Serum wurde durch Venenpunktion und anschließendes Zentrifugieren gewonnen.

Methodik

Wohlgemuth'sche Diastaseprobe

Die amyloklastische Fähigkeit von Morgenurin und Serum wurde mit der *Wohlgemuth'schen* Probe unter Verwendung eines Phosphatpuffers vom pH 6.8 bestimmt (34, 77). Eine genaue Beschreibung dieser einfachen Methode erübrigt sich, da sie allgemein bekannt und eingeführt ist.

Schwierigkeiten bereitet dagegen die Festlegung der Normalwerte, bzw. des oberen Grenzwertes. Frühere Untersucher (*Ammon* und *Chytrek*, *Katsch*, *Unger* und *Heuss*), darunter *Wohlgemuth* selbst (78), geben im allgemeinen 64 WE als obere Grenze der Norm an. *Arnesen* weist darauf hin, daß 128 WE als sicher pathologisch anzusehen sind. Im Gegensatz dazu anerkennen neuerdings verschiedene Autoren (*Hess*, *Millbourn*, *Saegesser*) erst 512 WE als sicher pathologisch.

Da ich selbst bei klinisch Pankreasgesunden nie 256 WE, relativ häufig jedoch 128 WE beobachtete, betrachte ich diesen Grenzwert als noch physiologisch und nehme ihn zur Grundlage der Beurteilung. Dies trifft sich mit den Angaben von *Nusselt*, *Jorns* u. a.

Lipasenachweis nach Heinkel

Der Lipasespiegel des Serums wurde nach einer Methode von *Heinkel* (30) ermittelt. Ihr liegt eine Angabe von *Scoz* zugrunde, der eine Aktivierung der Lipasen durch neutrales Natriumcitrat sah. Dieses Natriumcitrat in 4%iger Lösung dient bei der Methode gleichzeitig als Puffer.

Beschreibung der Methode

Je 0.1 ml Serum werden in 2 Reagenzgläser gegeben, die mit 4 ml neutralem Natriumcitrat beschickt sind. 2 weitere Röhrchen mit 4 ml Citrat-

lösung dienen zur Leerwertbestimmung. In 1 Gläschen mit Serum und 1 Kontrollröhrchen werden nun 0.2 ml einer 2%igen wässrigen Atoxyl-lösung pipettiert und umgeschüttelt. Danach gibt man in alle Röhrchen je 0.1 ml Tributyrin, schüttelt nach Verschließen mit einem Gummistopfen kräftig bis zur Herstellung einer Emulsion und bringt die Gläschen für 3 Stunden in einen Brutschrank oder ein Konstantwasserbad von 37° C. Die Fermentaktivität wird nach der Inkubation durch Zugabe von 10 ml 80-90%igem Alkohol (kann vergällt sein) gestoppt und die Fettemulsion gebrochen, was die nachfolgende Titration erleichtert. Die entstandenen Fettsäuren werden mit n/50 NaOH, mit einigen Tropfen alkoholischer Phenolphthaleinlösung als Indikator, bis zur bleibenden schwachen Rosa-färbung titriert.

Reagentien:

- 4%ige wässrige neutrale Natriumcitratlösung (pH 7.4)
- 2%ige wässrige Atoxyl-lösung
- Tributyrin reinst
- 80-90%iger Alkohol, kann redestilliert oder vergällt sein
- n/50 wässrige Natronlauge
- 1%ige alkoholische Phenolphthaleinlösung (Indikator)

Normalwerte:

Gesamtlipase 1.0 bis 2.0

Atoxylresistente Lipase bis 0.2

Wir teilen die Fermentaktivität in ml n/50 NaOH, bezogen auf 0.1 ml Serum mit.

Diese einfache Serumlipasebestimmung wurde nun von mir geringgradig modifiziert:

1. An Stelle der von *Heinkel* vorgeschlagenen 0.1 ml Serum wurden die Versuche mit der doppelten Serummenge, also mit 0.2 ml Serum angesetzt. Dadurch waren größere Ausschläge und somit ein höherer Grad von Genauigkeit zu erwarten.
2. Von jeder Probe wurden 2 Leerwerte und 4 Serumwerte bestimmt. Auch damit wurden Ungenauigkeiten, die sich vornehmlich bei der Titration ergeben können, weiter verringert. Alle angegebenen und für die Arbeit verwendeten Zahlen stellen also einen Durchschnittswert dar, berechnet aus 2 Kontroll- und 4 Serumbestimmungen.

Fehlerquellen

Sorgfältiges Pipettieren und genaues Titrieren vorausgesetzt ist auf folgende Punkte zu achten:

1. Die Temperatur muß genau eingestellt werden, da bereits Unterschiede von wenigen Zehntelgraden Abweichungen verursachen. Dabei spielt

weniger die absolute Höhe der Temperatur eine Rolle, sondern es muß hauptsächlich darauf geachtet werden, daß stets unter völlig gleichen Bedingungen gearbeitet wird; nur dann sind vergleichende Aussagen möglich.

2. Das pH der Pufferlösung muß genau stimmen, da auch hier relativ geringfügige Differenzen die Ergebnisse beeinflussen. Das von den Apotheken gelieferte neutrale Natriumcitrat ist nicht immer gleichwertig. Es sollte daher die Pufferlösung nach dem Ansetzen jedesmal mit einem Potentiometer auf ihren pH-Wert geprüft und u. U. entsprechend eingestellt werden.
3. Hämolytisches Serum kann nicht verwendet werden, da die Ergebnisse durch die beim Zerfall der Erythrozyten freigesetzte Lipase beeinflusst werden (*Grassberger*) und außerdem die Farbe des Hämoglobins eine exakte Festlegung des Umschlagpunktes bei der Titration unmöglich macht.

Es empfiehlt sich für einen Untersucher, der mit der Methode arbeiten will, eine größere Menge an Lösungen anzusetzen und dann immer mit diesen Lösungen, d. h. unter genau gleichen Verhältnissen, zu arbeiten. Anzuraten ist ferner die probeweise Bestimmung einiger Normalwerte.

Bemerkungen zur Methode

Bei dieser Methode wird die Fermentmenge durch Säuretitration bestimmt. Allen Verfahren, die auf dem Prinzip der Säuretitration beruhen, haften nach *Rupert* gewisse Nachteile an, die doch diskutiert werden müssen und die von *Rupert* folgendermaßen beschrieben werden:

1. Wird kein Puffer zugesetzt, so verschiebt sich mit dem Freiwerden der Säurekomponente das pH des Reaktionsansatzes und die Fermentreaktion läuft nicht mehr bei ihrem pH-Optimum ab. Die gemessene Fermentaktivität ist dann geringer als die tatsächlich vorhandene. Will man aber zur Vermeidung dieses Fehlers den Versuchsansatz von vornherein stärker puffern, so daß das pH wirklich konstant bleibt, so stößt man auf die Schwierigkeit einer exakten Säuretitration.
2. Außer dieser rein analytischen Schwierigkeit ergibt sich bei einer Fermentbestimmung durch Säuretitration noch folgende Fehlermöglichkeit, daß nämlich auch aus ganz andersartigen, in dem biologischen Untersuchungsmaterial schon vorhandenen Estern bei dem betreffenden pH des Versuchsansatzes Säuren freigemacht werden können, die zwar auch Ausdruck einer Esterasewirkung sind, aber nichts mit der Aktivität des nach dem zugesetzten Substrat benannten Fermentes zu tun haben.

Hierzu ist nun folgendes zu bemerken:

- ad 1. *Scoz* weist darauf hin, daß neutrale Natriumcitratlösung kein Puffervermögen zwischen pH 7 und pH 9 aufweist, was für die titrimetrische Bestimmung von Fermenten von Bedeutung ist.

trische Bestimmung bequem, im Hinblick auf die während der Reaktion freierwerdenden Fettsäuren jedoch schädlich sei. Allerdings sei die schädliche Wirkung nicht groß. Im Gegensatz dazu konnte *Heinkel* indes zeigen, daß die Pufferkapazität einer 4%igen wässrigen Natriumcitratlösung rasch zum sauren Bereich hin zunimmt, daß es aber bei Zugabe von OH-Ionen zu einem schnellen Anstieg des pH über 9.0 kommt. Durch dieses Verhalten wird der optimale Wirkungsbereich der Lipase im Verlauf der Reaktion nur langsam überschritten, während die Titration durch den raschen Anstieg des pH bei Laugenzugabe im alkalischen Bereich erleichtert wird.

ad 2. In diesem Zusammenhang sei auf die Fälle Nr. 1 und 2, Seite 32 verwiesen. Es ist klar, daß die großen, durch die Titration im Zysteninhalt bestimmten Säuremengen nicht durch die Spaltung von 0.1 ml Tributyrin entstehen können, sondern daß es sich dabei um die Spaltprodukte von Eestern handeln muß, die in dem untersuchten Zentrifugat enthalten waren.

Ferner sind als Lipasen im strengen Sinne nur diejenigen Fermente zu bezeichnen, die auf die Spaltung der Triglyceride höherer Fettsäuren ausgerichtet sind. Fermente, welche niedrige Ester spalten, werden zweckmäßig mit einem Namen belegt, der sich von dem verwendeten Substrat ableitet. Da die *Heinkel'sche* Methode als Substrat das Tributyrin, also das Triglycerid einer niedrigen Fettsäure, vorlegt, müßte nach einem Vorschlag von *Rupert* (63) und *Kern* (46) im folgenden nicht von Lipase, sondern von Tributyrinase gesprochen werden. Der Einfachheit halber und in Übereinstimmung mit den herkömmlichen Angaben in der Literatur wird das Ferment aber weiterhin als Lipase bezeichnet; man soll sich jedoch dabei bewußt sein, daß darunter keine Lipase im engeren Sinn, sondern eigentlich die Tributyrinase verstanden werden muß.

Untersuchungen

Ermittlung der Lipasenormalwerte

Wegen des veränderten Versuchsansatzes — zur Erzielung größerer Ausschläge wurde die doppelte Serummenge verwendet — mußten zunächst die Normalwerte für die Serumlipase ermittelt werden.

Es wurden 100 Serumproben von jeweils 50 Männern und Frauen untersucht. Dazu wurden entweder (zu einem geringen Prozentsatz) gesunde Blutspender herangezogen oder Patienten, bei denen normale Lipasewerte zu erwarten waren. Meist handelte es sich um Kranke mit abgeheilten Frakturen, oberflächlichen Verletzungen, Zuständen nach länger zurück-

liegender Commotio usw. Akute oder chronische Erkrankungen der inneren Organe sowie frische Frakturen (46) waren ausgeschlossen.

Die Einzelergebnisse dieser Bestimmungen sind in Protokoll 1 zusammengefaßt.

Man ersieht daraus die folgenden Durchschnitts- und Grenzwerte:

Tabelle 1

	Gesamtlipase		Atoxylfeste Lipase	
	ϕ	Grenzen	ϕ	Grenzen
Männer	2.633	1.73—3.46	0.293	0.21—0.36
Frauen	2.726	1.59—3.46	0.279	0.21—0.36
Gesamt	2.679	1.59—3.46	0.286	0.21—0.36

Hieraus ergibt sich

1. Ein Fehlen der ARL konnte nie festgestellt werden. Dieser Befund steht im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (*Ammon* und *Chytrek*). Auch *Heinkel* weist in Übereinstimmung mit *Seligman* und *Nachlas* darauf hin, daß die atoxylfeste Lipase bei Gesunden im Blut fehlen kann. *Irrgang* und *Dustmann* dagegen fanden immer atoxylresistente Lipase, wenn auch in nur geringen Mengen.
2. Die Durchschnittswerte bei Männern und Frauen stimmen ebenso wie die Grenzwerte praktisch überein. Das widerspricht den Beobachtungen *Lagerlöfs* (49), der die Lipasewerte bei Frauen signifikant niedriger fand als bei Männern.

Das Verhalten von Diastase und Lipase bei Pankreasaffektionen

Frühere Untersuchungen

Katsch wies 1924 auf die Vermehrung der Pankreasfermente in Blut und Harn nach Abflußbehinderung im Pankreasgangsystem hin. Diese Durchbrechung der physiologischen Ferment-Lymph- bzw. Ferment-Blutshranke wurde von ihm als Fermententgleisung angesprochen. Damals wie heute richtete sich das Hauptaugenmerk auf das Verhalten von Diastase und Lipase; während aber früher für die Untersuchung dieser Enzyme lediglich die *Wohlgemuths*che Probe und die stalagmometrische Methode nach *Rona* und *Michaelis* zur Verfügung standen, wird heute der Fermentnachweis hauptsächlich mit Hilfe kolorimetrischer (für die Diastase) sowie titrimetrischer (für die Lipase) Verfahren geführt, die weniger umständlich in der Durchführung sind, dabei aber genauere Ergebnisse liefern.

Seit der Mitteilung von *Katsch* befaßte sich eine Reihe von Autoren mit der

Serum- und Urinfermentbestimmung zum Zwecke der Pankreasdiagnostik. Aufgrund der methodischen Unterschiede ist es verständlich, daß die Folgerungen neuerer von denen älterer Untersucher häufig abweichen; aber auch die früheren Arbeiten zeigten nicht immer übereinstimmende Ergebnisse. Verf. selbst sollte sich in seinen Untersuchungen neben dem Problem der peroperativen Pankreasschädigung der Frage zuwenden, inwieweit Abweichungen vom physiologischen Spiegel der Serumlipase, insbesondere ihrer atoxylfesten Fraktion, als pathognomonisch für eine Pankreaserkrankung angesehen werden können, d. h. aber auch sofort, inwieweit die Bestimmung der Lipase dem Diastasenachweis überlegen ist.

Es soll zunächst ein Abriß der in der Literatur zu diesem Thema geäußerten Ansichten gegeben werden. *Unger* und *Heuss* (1926) stellten fest, daß eine Pankreasnekrose jedesmal mit einer Zunahme der amyloklastischen Aktivität des Harns parallel ging. Eine Diastaseerhöhung sahen sie nur bei Pankreasaffektionen, während akute Baucherkrankungen ohne Mitbeteiligung des Pankreas stets normale Werte zeigten. In ähnlicher Weise sah *Wohlgemuth* (1929) in der weitaus größten Zahl der Fälle von akuter Pankreasnekrose eine Vermehrung der Amylase im Urin weit über die Norm. Trotz einiger diastasenegativer Fälle von Pankreasaffektion hielt er die Diastaseprobe ganz allgemein in jedem Falle anwendbar, wo die klinische Symptomatologie auf das Pankreas hinweist. *Bernhard* (1931) bezeichnete den Diastasenachweis als ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel bei den akuten Pankreaserkrankungen, sah eine Beeinträchtigung jedoch darin, daß Gallenwegsaffektionen häufig mit einer Zunahme der Harndiastase einhergingen. *Brinck* und *Gülzow* (1937) beobachteten Steigerungen der Diastase im Blut bei akuten und chronischen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle. Bei chronisch-zirrhotischen Prozessen beschrieben sie normale oder verminderte Werte. *Ammon* und *Chytrek* (1939) halten ebenso wie *Wildegans* den Diastasenachweis in der Pankreasdiagnostik für überlegen. *Nusselt* (1948) ist der Anschauung, daß bei stark angestiegenen Diastasewerten in erster Linie das Pankreas verantwortlich zu machen ist; infolgedessen habe die Diastase eine erhebliche Bedeutung bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, sei aber nicht absolut pathognomonisch für Pankreasaffektionen. *Katsch* und *Gülzow* (1953) kommen zu dem Schluß, daß der Amylasenachweis sich am besten zur Feststellung der Fermententgleisung eignet. Sie bezeichnen deshalb die Diastasebestimmung als den feinsten Test in der Pankreasdiagnostik. In neueren Arbeiten (*Millbourn*, *Makaffey* und *Howard*, *Perryman* und *Hoerr* u.a.) wird grundsätzlich aus einer Diastaseerhöhung auf eine Pankreasbeteiligung geschlossen.

Diesen positiven Bewertungen der Diastaseprobe stehen die Angaben zahlreicher Autoren gegenüber, welche der Lipasebestimmung in der Diagnostik der Pankreasaffektionen eine größere Bedeutung zuerkennen. Schon *Bernhard* (1933) fand bei Pankreasaffektionen die Lipase wesentlich

erhöht und stellte fest, daß die Lipaseerhöhung den raschen Wiederabfall der gleichzeitig aufgetretenen Diastasesteigerung längere Zeit überdauert. Weiterhin fand er in 90% der Fälle von chronischer Pankreatitis eine beträchtliche Vermehrung der atoxylfesten Lipase, weshalb er die Lipasebestimmung als ein ausgezeichnetes Hilfsmittel für die Erkennung chronischer Bauspeicheldrüsenerkrankungen anspricht. Vor ihm beobachtete bereits *Grassberger* wesentlich häufiger als eine Steigerung der Diastase eine Entgleisung des fettsplattendes Ferments bei Oberbaucherkrankungen. Einen Vorteil der Lipasebestimmung sah er darin, daß ein chronisch geschädigtes Pankreas auf einen akuten Schub nicht mehr mit einer Diastase-, wohl aber noch mit einer Lipasevermehrung antworten kann. Mit *Bernhard* gelangen *Ammon* und *Chytrek* zu der Auffassung, daß Lipasebestimmungen bei länger dauernden oder subakuten Pankreasschädigungen zur Diagnose führen können, während die Diastase dann schon wieder zur Norm abgefallen ist. *Geissendörfer* (1940) zieht aus verschiedenen früheren Untersuchungen den Schluß, daß die Vermehrung der Pankreaslipase im Serum eine sehr zuverlässige Probe darstelle und größere Bedeutung besitze als die Diastasebestimmung. Die Lipasesteigerungen sind danach bei weitem nicht mit so vielen Einschränkungen und Störfaktoren belastet wie die Abweichungen des stärkesplattendes Enzyms. *Hangleiter* und *Reuter* (1940) zeigten, daß bei ganz normalen Diastasewerten oft ein Abweichen der Lipase von der Norm festzustellen ist, hauptsächlich im Sinne einer Erniedrigung des Fermentspiegels. Im übrigen kommen auch sie zu der Folgerung, daß ein vermehrter Lipasegehalt im Blut auf eine Pankreaserkrankung oder eine Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse an anderen Organerkrankungen zurückgeführt werden kann. Ebenso kommt es nach *Mejerson* (1940) zu einer starken Erhöhung der Aktivität der Serumlipase, wenn eine Pankreasnekrose auftritt. *Popper* (1948) betrachtet das Ansteigen der Serumlipase als das deutlichste Zeichen einer akuten Pankreatitis. Der Anstieg sei bereits kurze Zeit nach Beginn des Prozesses nachzuweisen. Während heute *Gülzow* (1952) den Wert von Diastase- und Lipasebestimmung als gleich bezeichnet, bezweifelten *Broehmeyer* (15) und *Wildegans* (76) die Bedeutung des Lipasenachweises in der Pankreasdiagnostik. *Hess* (38) hält ihn für praktisch bedeutungslos. Auch bei *Nusselt* tritt die Feststellung einer Erhöhung der Pankreaslipase hinter der Amylasebestimmung an diagnostischer Bedeutung zurück.

Die sich vielfach widersprechenden Angaben der einzelnen Untersucher sind offenbar nur schwer auf einen Nenner zu bringen. Faßt man jedoch die bisherigen Ergebnisse unter Berücksichtigung der Gemeinsamkeiten zusammen, so scheinen heute folgende Faktoren sicher festzustehen:

1. Eine Diastaseerhöhung darf mit einer Pankreasschädigung gleichgesetzt werden, sofern eine Störung der Nierenfunktion ausgeschlossen werden kann. Die Diastasesteigerung bei anderen Krankheiten, etwa bei der Parotitis, fällt praktisch kaum ins Gewicht.

2. Eine Lipasevermehrung, besonders des atoxylfesten Anteils, kann gleichfalls auf das Pankreas bezogen werden.
3. Vieles deutet darauf hin, daß für die Lipase andere Gesetzmäßigkeiten gelten als für die Diastase.
4. Die Diastase tritt bei akuten Prozessen am raschesten und deutlichsten in Erscheinung, ist somit der genaueste Indikator einer frischen Pankreasveränderung; bei chronischen Prozessen verhält sie sich weitgehend uncharakteristisch.
5. Für die Diagnostik der chronischen Pankreatitis spielt der Lipasenachweis die entscheidende Rolle.
6. Die Lipaseerhöhung tritt bei akuten Prozessen später als die Diastasevermehrung auf. Dafür bleibt eine Steigerung der Lipase aber viel länger nachweisbar.

Eigene Untersuchungen

Hauptsächlich um einen Ausgangswert für die Beurteilung des Fermentspiegels nach erfolgtem Oberbaucheingriff zu erhalten, bestimmte ich bei 41 Patienten am Tage vor der Operation nach den eingangs besprochenen Methoden die Diastase in Harn und Serum sowie die Gesamt- und die atoxylresistente Lipase im Serum. Eine Aufgliederung dieser 41 Patienten hinsichtlich Art der vorliegenden Erkrankung und Zahl der Fälle gibt die Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle
Magenkarzinom	11
Ulcus ventriculi	4
Ulcus duodeni	4
Kaskadenmagen	1
Cholezystitis mit und ohne Steine	13
Verschlußikterus	2
Cholezystitis mit Leberabszess bzw. Appendizitis	2
Spasmus des Sphincter Oddi	1
Stenosierende Papillitis	1
Leberechinococcus	1
Magen-Gallenbeschwerden	1
Insgesamt	41

Zwanglos ergaben sich aus diesen Bestimmungen interessante Aufschlüsse bezüglich der Pankreasbeteiligung bei Oberbaucherkrankungen und vor allem hinsichtlich der Korrelation der Pankreasfermente.

Grewe, Katsch u.a. weisen darauf hin, daß man sich bei chronischen Pankreasprozessen — und um solche kann es sich in den vorliegenden Fällen

nach Art der Primärerkrankungen nur handeln — von einer einmaligen Fermentbestimmung keine hinreichenden diagnostischen Aufschlüsse erwarten darf. Das ist auch sicher der Fall. Immerhin konnten bei den 41 untersuchten Patienten 10mal Fermentabweichungen von der Norm festgestellt werden.

Diese 10 Fälle sind mit den ermittelten Werten in der Tabelle 3 aufgeführt. Von einer Ausnahme abgesehen war die Diagnose in allen Fällen durch die anschließende Operation gesichert.

Tabelle 3

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Lipasen		SD / UD
				ARL	GL	
1	Ai	J	68	Magenkarzinom	0.22 0.97	8 / 16
2	Au	M	72	Magenkarzinom	0.37 2.18	16 / 32
3	Ba	R	67	Magenkarzinom	0.23 2.32	64 / 256
4	Sc	A	61	Magenkarzinom	0.17 2.05	32 / 32
5	Re	A	74	Ulcus duodeni	0.20 1.54	16 / 32
6	Po	M	62	Cholezystitis	0.18 1.69	16 / 32
7	Ra	A	54	Cholezystitis	0.37 3.22	16 / 4
8	Li	L	66	Cholezystitis	0.30 2.13	64 / 256
9	Fi	E	53	Metastasenleber	0.19 1.12	32 / 128
10	Ra	W	45	Leberechinococcus	0.62 1.55	16 / 32

Die Tabelle zeigt pathologische Diastasewerte nur in 3 Fällen, während Abweichungen vom physiologischen Lipasespiegel 8mal auftreten. Die Lipaseabweichungen betrafen dabei 1mal die Gesamtlipase, 4mal die atoxylfeste Lipase und 3mal beide zusammen. In einem Fall waren Veränderungen von Diastase und Lipase gleichzeitig vorhanden, die beiden Fermente verhielten sich jedoch nicht gleichsinnig.

Ein Vergleich der Werte für die atoxylfeste und die Gesamtlipase ergibt ferner, daß die beiden Fermente häufig gegensinnigen Veränderungen unterliegen.

Die Deutung dieser vielfältigen Befunde ist mir nicht in allen Fällen möglich.

Fall 1: Röntgenologisch wurde bei dem Patienten ein ausgedehntes Kardiakarzinom festgestellt. Wegen eines dekompenzierten Herzfehlers konnte keine Operation vorgenommen werden, so daß die genauen pathologisch-anatomischen Verhältnisse nicht bekannt sind. Die auffallend niedrige Gesamtlipase läßt vermuten, daß das Pankreas in den tumorösen Prozeß miteinbezogen ist.

Fall 2: Hier handelt es sich um ein auf das Antrum beschränktes Karzinom. Das Pankreas war unauffällig. Die hohe atoxylresistente Lipase kann als Ausdruck einer Reizung der Bauchspeicheldrüse in Form einer makrosko-

pisch nicht faßbaren, serösen Entzündung des Organs angesehen werden; die Möglichkeit einer tumorbedingten Erhöhung der ARL im Sinne *Bernhards* soll später diskutiert werden.

Fall 3 stellte ein ausgedehntes Magenkarzinom dar, das bereits das ganze kleine Netz infiltriert hatte und in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung auf das Pankreas übergrieff. Eindeutig wird durch diesen Befund die Erhöhung der Harndiastase erklärt.

Fall 4: Bei der 61jährigen Patientin ergab die Operation ein weites flächenhaftes Magenkarzinom im Bereich der kleinen Kurvatur. Auffällig ist die deutliche Verminderung der atoxylfesten Lipase.

Fall 5: Der 74jährige Patient war im April 1957 wegen einer Magenperforation operiert worden. Es fand sich damals ein duodenumnahes Ulcus, das übernáht wurde. Wegen zunehmender Stenoseerscheinungen suchte der Patient im September erneut die Klinik auf, wo jetzt ein Duodenalgeschwür diagnostiziert wird. Bei dieser Anamnese sichern die gleichsinnig niedrigen Werte von GL und ARL das Vorliegen einer chronisch-zirrhotischen Pankreatitis mit weitgehender Funktionseinschränkung. Es sei darauf hingewiesen, daß die Diastasewerte vollkommen normal waren. Möglicherweise sind die Lipasewerte aber auch durch die Angabe von *Necheles* und Mitarbeitern zu deuten, die generell die Lipase im Pankreassaft alter Leute vermindert fanden.

Fall 6: Auch bei dieser Patientin weist die verminderte atoxylresistente Lipase in Verbindung mit der ebenfalls niedrigen, wenn auch noch an der unteren Grenze der Norm stehenden Gesamtlipase auf einen chronischen Pankreasschaden hin, der im Gefolge von chronischer Cholezystitis und Cholelithiasis auftrat.

Fall 7: Hier deckt die erhöhte atoxylfeste Lipase eine chronische Entzündung im Sinne einer Sekundärbeteiligung der Bauspeicheldrüse bei alter Cholezystitis auf. Überraschend ist ferner die Umkehrung des Verhältnisses Serumdiastase/Urindiastase. Eine solche Umkehr muß nach *Henning* (32) auf eine Nierenfunktionsstörung (durch Erhöhung der Ausscheidungsschwelle für das Ferment) bezogen werden; klinisch konnte aber ein derartiger Befund nicht erhoben werden. Die Harnmengenausscheidung war normal.

Fall 8 zeigt einen erhöhten Harndiastasewert, wahrscheinlich als Ausdruck einer subakuten Pankreasbeteiligung bei primärem Gallensteinleiden.

Fall 9: Interessant ist die ausgeprägte Erniedrigung beider Lipasewerte bei dieser Patientin mit Verschußikterus. Die Operation ergab eine von Metastasen vollkommen durchsetzte Leber. In der Anamnese findet sich eine Cholezystektomie. Der Abfall der Gesamtlipase beruht in diesem Falle nicht nur auf einer Schädigung der Bauchspeicheldrüse, sondern erklärt sich in erster Linie durch die starke Beeinträchtigung der Leberfunktion.

Fall 10: Bei dieser 45jährigen Patientin zeigte ein plötzlich auftretender

Verschlußikterus das Rezidiv eines früher operierten Leberechinococcus an. Damals war der ganze rechte Leberlappen entfernt worden. Bei der Operation findet man jetzt einen durch das Rezidiv stark aufgetriebenen linken Leberlappen. Die relativ niedere Gesamtlipase ist auch bei diesem Befund auf die Funktionseinschränkung der Leber zu beziehen, dagegen muß die auf über das doppelte des normalen Durchschnittswertes angestiegene atoxylfeste Lipase auf eine Stauung im Pankreasgang bezogen werden.

Diskussion

Diese wenigen Fälle erlauben natürlich keine weitreichenden Schlußfolgerungen.

Sie bestätigen aber die Ansicht neuerer Autoren wie *Heinkel* (30) und *Kern* (46), die dem Nachweis der Lipase in der modernen Laboratoriumsdiagnostik der Pankreaserkrankungen größere Bedeutung zusprechen. Zumindest zeigt sich, daß die Lipasebestimmung eine wichtige Ergänzung der Diastaseuntersuchung darstellt, da die Fermente sich nicht immer gleichsinnig verhalten. Weiter läßt sich die Ansicht *Grassbergers*, *Bernhards* u.a. stützen, welche die Lipasebestimmung gerade für die Diagnostik der chronischen Bauchspeicheldrüsenerkrankungen für überlegen halten.

Ferner scheint mir die getrennte Erfassung von Gesamtlipase und atoxylresistenter Fraktion notwendig. Zwar kommt auch bei den von mir beobachteten Werten die Feststellung *Kerns*, daß die atoxylfeste Lipase fast in allen Fällen der Gesamtlipase parallel geht, zur Geltung, doch zeigt ein Blick auf die Lipasewerte des Falles 10 (Tabelle 3), daß mitunter hochgradige Differenzen im Verhalten beider Fermentfraktionen auftreten können, die auch völlig unterschiedlich zu bewerten sind.

Es muß weiterhin festgestellt werden, daß das Vorliegen einer Lipaseabweichung in keiner Weise pathognomonisch für eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse ist, da auch andere Krankheiten mitunter zur einer Lipaserhöhung führen können (*Bernhard*). So zeigen die Fälle 9 und 10, daß etwa eine Verminderung der Lipase im Serum auch als Ausdruck eines Leberschadens erklärt werden kann, also nicht unbedingt auf eine Zirrhose des Pankreas hindeuten muß (14). In diesem Zusammenhang ist der Hinweis von Bedeutung, daß ich in zwei Fällen von operativ gesicherter Pankreasbeteiligung völlig normale Werte für Diastase und Lipase fand. In einem der Fälle griff ein Magenkarzinom in kinderhandtellergroßer Ausdehnung auf das Pankreas über und infiltrierte das Organ weit in die Tiefe, im zweiten penetrierte ein Ulcus chronicum callosum der Magenhinterwand ins Pankreas.

Nicht jeder Pankreasschaden muß sich also in abnormen Fermentwerten manifestieren.

Auf der anderen Seite ist auch die Vorstellung, daß etwa die Pankreaslipase

nur bei primär im Pankreas lokalisierten Prozessen verändert sei, nicht zu halten. Wenn frühere Untersucher den Wert von Fermentabweichungen für die Pankreasdiagnostik einschränkten, so ging diese Beurteilung zum Teil von falschen Vorstellungen aus. *Bernhard* z. B. verweist darauf, daß die Diastase auch bei akuten Gallensteinkoliken oftmals entgleist und leitet daraus eine gewisse Unzuverlässigkeit der Amylaseprobe in differentialdiagnostischer Hinsicht ab. In Wirklichkeit ist aber diese Fermententgleisung ein Beweis für die akute, stets ernst zu bewertende Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse, entweder durch einen entzündlichen Vorgang oder durch Stauung im Ausführungsgangsystem.

Das Verhalten von Diastase und Lipase nach Oberbauch- eingriffen und die Beziehungen zur postoperativen Pankreasaffektion

Frühere Untersuchungen

Auf Grund ihrer Erfahrungen bezeichnen *Schmieden* und *Sebening* 1927 das Pankreas als operationsfeindliches Organ. Tatsächlich sind akute Pankreatitis oder Pankreasnekrose als gelegentliche Komplikation eines operativen Oberbaucheingriffes seit langem bekannt. Es handelt sich dabei stets um Operationen in unmittelbarer Nähe des Pankreas oder um Eingriffe mit Pankreasverletzungen (44). So beschrieb *Clairmont* (17) eine Serie von Pankreaskomplikationen nach Resektion wegen Ulcus duodeni. Der Autor wies auf die Bedeutung der von ihm beobachteten Variationen des Ausführungsgangsystems der Bauchspeicheldrüse hin und konnte den Großteil der postoperativen Schädigungen des Organs auf eine Verletzung des nicht beachteten Ductus Santorini zurückführen. Diese Ansicht findet sich später auch bei *Millbourn*. 1951 unterscheidet *Lidgas* die für Pankreaskomplikationen ursächlichen Faktoren in bewußte Verletzungen, die im Operationsplan begründet sind (so bei ins Pankreas penetrierenden Ulcera ventriculi oder bei Magenkarzinomen, die in die Bauchspeicheldrüse einwachsen) und in unbewußte Läsionen (unbeabsichtigte Verletzungen fürchtet er hauptsächlich bei dem an der Hinterwand lokalisierten Ulcus duodeni, dessen Mobilisierung leicht mit einer Schädigung des Pankreasganges einhergeht). *Millbourn* hält neuerding folgende Faktoren für mögliche Ursachen einer postoperativen Pankreatitis: 1) mechanische Verletzungen, 2) Gefäßverletzungen, 3) Stagnation des Duodenalinhaltes, 4) Muskelspasmen an der Mündung der Pankreasgänge, 5) isolierte Gangverletzungen. *Dunphy*, *Brooks* und *Achroyd* machen den Verschluß des Ductus Wirsungianus bzw. des Ductus Santorini als entscheidende Ursache für das Auftreten einer akuten postoperativen Pankreatitis verantwortlich. Diesen Verschluß sehen

sie als Folge verschiedener pathologischer, durch die Operation bedingter Vorgänge. Im einzelnen erwähnen sie das Ödem des Pankreaskopfes, das den Ausführungsgang blockiert, Entzündung, Gallensteine im Ductus pancreaticus oder Spasmen des Sphincter Oddi, Ödem und Entzündung der Duodenalschleimhaut. Als besonders gefährdet betrachten auch sie den Ductus Santorini bei Magenresektion wegen Zwölffingerdarmgeschwürs. *Dunphy* und Mitarbeiter zitieren ferner *Rich*, der in manchen Fällen von akuter Pankreatitis, in denen eine Okklusion größerer Gangabschnitte nicht nachgewiesen werden konnte, histologisch Eindickung der Pankreassekrete fand. *Rich* schloß daraus, daß Viskositätswechsel der Pankreassekrete zu funktioneller Verlegung führen kann, besonders wenn Metaplasien des Gangepithels dazutreten. Untersuchungen über die Viskosität des Pankreassaftes vor und nach Operationen ergaben in 4 von 8 Fällen eine signifikante postoperative Viskositätssteigerung. Dabei beobachteten *Dunphy* und Mitarbeiter die höchsten Viskositätssteigerungen bei den Fällen, in denen während der Operation das Pankreas palpiert wurde oder irgendwelche Manipulationen an dem Organ vorgenommen werden mußten. Deshalb vermuten sie, daß Veränderungen im Umfang und in der Zähigkeit der Pankreasssekretion einen zusätzlichen Faktor bei der Genese der postoperativen Pankreatitis darstellen. Diese Befunde erfahren durch die Untersuchungen *Beckers* eine wesentliche Stütze.

Nach *Kern* (44) muß heute mit einer weiteren Entstehungsmöglichkeit gerechnet werden, nämlich der peroperativen Cholangiographie.

Schon lange ist bekannt, daß die gefährliche Zweitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse insbesondere nach Magenresektionen und Operationen an den Gallenwegen auftritt. In der Sammelstatistik von *Schmieden* und *Sebening*, die insgesamt 145 postoperative Pankreaserkrankungen umfaßt, stehen die Magenoperationen mit 91 Fällen weit an der Spitze. Nach Eingriffen an den Gallenwegen trat eine solche Zweiterkrankung nur 38mal in Erscheinung. Milzexstirpationen und sonstigen Eingriffen kommt weitaus geringere Bedeutung zu. *Usland* fand nach Magenoperationen eine Beteiligung der Bauchspeicheldrüse in 13%, *Millbourn* mit Hilfe der Diastasebestimmung bei 147 Magenresektionen in etwa 10% der Fälle eine akute postoperative Pankreatitis. *Walzel*, in letzter Zeit auch wieder *Warren*, sahen akute Pankreasschäden vor allem bei Magenresektionen wegen Duodenalulcus. *Popper* stellte nach 50 Gallenwegsoperationen in 5 Fällen eine Pankreasbeteiligung fest. Mit der Pankreatitis nach Gallenoperationen befassen sich ferner *Blumensaat*, *Berg*, *Moyden*, *Brown*, *Coffey*, *Gargas*, *Christopher*, *Lundquist*, *Smith*, *Barker* und *Kaplan*, alle zitiert bei (44).

Über Erscheinungsform und Häufigkeit der Bauchspeicheldrüsenschädigung nach Oberbaucheingriffen gehen die Meinungen auseinander. Im älteren Schrifttum werden hauptsächlich die schwersten Folgen, also im wesentlichen die akute Pankreasnekrose, angeführt. Wie schon früher vermutet wurde (65), kommt es aber viel häufiger als zu schweren und schwersten

zu leichteren Pankreasschädigungen, meist nur zu vorübergehenden Funktionsstörungen. Diese Funktionsstörungen machen sich naturgemäß in erster Linie durch Vermehrung bzw. Verminderung der Pankreasfermente in Harn und Serum bemerkbar. Solche Fermentveränderungen bleiben häufig auch die einzigen Anzeichen. So betont *Popper*, daß in keinem Fall die Diagnose auf Grund der klinischen Symptome mit Sicherheit hätte gestellt werden können; lediglich die Vornahme der Diastasebestimmung ließ die Pankreasaffektion eindeutig feststellen. Damit in Übereinstimmung war die Pankreasschädigung in den 13 Fällen *Millbourns* 6mal subklinisch und bot in 2 weiteren Fällen nur mäßige klinische Symptome. Auf der Basis häufiger Fermentbestimmungen, die mittels sicherer Verfahren durchgeführt werden, kommen alle neueren Untersucher auf eine beachtliche Häufigkeit der postoperativen Pankreasbeteiligung. *Perryman* und *Hoerr* untersuchten 85 Oberbaucheingriffe. Sie verglichen die Serumamylasewerte vor der Operation mit den am 1., 2. und 3. Tage post operationem ermittelten. Dabei konnten sie in $\frac{1}{3}$ der Fälle wenigstens bei 1 postoperativen Bestimmung erhöhte Diastasewerte nachweisen. Einen nicht ganz so hohen Prozentsatz, nämlich 27%, fanden *Makaffey* und *Howard* nach 100 Eingriffen im Bauchraum. Dabei konnten sie die stärksten Erhöhungen bei Operationen an Gallenwegen und Duodenum feststellen. *Kern* (44) fand mit Hilfe einer kolorimetrischen Methode bei 52 Operationen im Oberbauch in 21% der Fälle eine Begleitpankreatitis mit zum Teil hohen Blutdiastasewerten innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff. Diese Reaktion der Bauchspeicheldrüse beobachtete er vor allem nach Eingriffen am Gallenwegsystem.

Diese hohen Prozentsätze überraschen und können durch Verletzung des Drüsenparachyms oder der Pankreasgänge allein nicht erklärt werden. Bei der heute hochentwickelten chirurgischen Technik ist nicht anzunehmen, daß beispielsweise in dem Untersuchungsgut von *Perryman* und *Hoerr* bei einem Drittel der Patienten während der Operation das Pankreas verletzt wurde, selbst wenn man einige Fälle von beabsichtigter, durch die Art der Erkrankung bedingter Pankreasläsion in Rechnung setzt. Zudem sind die oben angegebenen Möglichkeiten einer Pankreasverletzung allgemein bekannt und werden sicher dementsprechend berücksichtigt.

Warren (74) erwähnt gelegentliche typische Beispiele von akutem Pankreasödem und Pankreasnekrose unter Bedingungen, bei denen das Organ nicht augenfällig geschädigt wurde. Er diskutiert für die Fälle, wo Gangs- und Arterienverletzung ausgeschlossen werden können, und in denen keine Stagnation des Duodenalinhaltes auftritt (entsprechend der Einteilung von *Millbourn*) die Möglichkeit, daß eine Infektion in der Gegend des Geschwürs oder des malignen Tumors in das Pankreas eindringt und die Fermente aktiviert. Schon *Schmieden* und *Sebening* waren die Pankreaskomplikationen ohne direkte Verletzung der Drüse geläufig. Sie stellten fest, daß selbst geringfügige Beanspruchung der Drüse als gewebsschädigendes Moment die größte Beachtung verdient. So führen sie u. a. das Abtasten und

Hochschieben von Konkrementen im retroduodenalen Choledochusabschnitt sowie die zu tiefe Einstülpung des Duodenalstumpfes an. *Kern* (44) bezieht die schwierig verständlichen Fermententgleisungen bei unkomplizierter Cholezystektomie oder sogar bei Prob laparotomien auf mechanische Läsion des Hauptausführungsganges durch Druck von Haken oder bei Präparation des Ductus cysticus.

Weiterhin muß es heute als erwiesen gelten, daß lediglich die Palpation der Bauchspeicheldrüse oder das Festhalten des Organs mit Haken während einer Operation im Oberbauchbereich zur postoperativen Pankreatitis führen kann.

Eigene Untersuchungen

Die Bestimmungen des Fermentspiegels nach Oberbauchoperationen nahmen in meinen Untersuchungen einen breiteren Raum ein.

Mit den am Anfang beschriebenen Methoden ermittelte ich die Werte für Lipase und Diastase am 1., 2., 3. und 5. Tage nach der Operation. Bei Kranken, welche auffallend veränderte Verhältnisse zeigten, wurden die Fermente auch öfter bestimmt. Wenn aus äußeren Gründen die Bestimmung nicht nach diesem zeitlichen Schema vorgenommen werden konnte, so wird dies im folgenden besonders vermerkt.

Die Tabelle 4 gibt zunächst eine Übersicht über die nach Art und Zahl der vorgenommenen Eingriffe aufgeteilten Fälle.

Tabelle 4

Art des Eingriffes	Anzahl
Magenresektion wegen Karzinom oder Ulcus ventriculi	13
Magenresektion wegen Ulcus duodeni	3
Transthorakale Kardiaresektion	2
Transthorakale Gastrektomie + Milzexstirpation u. Pankreasteilresektion	1
Gastroenterostomie	2
Cholezystektomie	14
Cholezystektomie u. Appendektomie	1
Choledochusrevision	3
Prob laparotomie	2
Insgesamt	41

Das gewöhnliche Verhalten der Lipase nach Oberbaucheingriffen

Vor Besprechung der pathologischen Abweichungen soll eine interessante Feststellung hinsichtlich des postoperativen Verhaltens der Lipase dargelegt werden.

Sieht man von den durch abnorm hohe Werte ausgezeichneten Fällen ab, so

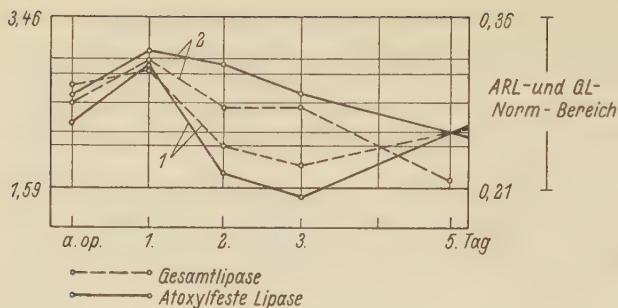


Abb. 1

fanden sich bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten folgende Verhältnisse:

Verglichen mit dem vor der Operation ermittelten Lipasewerte zeigte sich 24 Stunden nach der Operation ein meist ausgeprägter Anstieg. Ebenso deutlich sank die Lipase dann am 2. und 3. Tage wieder ab. In vielen Fällen dauerte der postoperative Abfall der Lipase auch am 5. Tage noch an, doch war bei einer geringeren Anzahl zu diesem Zeitpunkt der Lipaspiegel bereits wieder auf die Höhe des präoperativen Ausgangswertes zurückgekehrt. Zwei typische Verläufe gibt die Abbildung 1 wieder.

Unter den 41 in Tabelle 4 aufgeführten Fällen wurde 7mal eine signifikante Fermententgleisung festgestellt. Die restlichen 34 Patienten zeigten hinsichtlich des Lipasespiegels ein Verhalten, wie es in Abbildung 1 zum Ausdruck kommt. Lediglich die atoxylfeste Lipase hatte in 4 Fällen einen atypischen Kurvenverlauf. Sonstige Abweichungen betrafen das Fehlen des postoperativen Lipaseanstieges (bei der Gesamtlipase in 12, bei der atoxylylresistenten Fraktion in 7 Fällen), sowie das weitere Ansteigen der ARL am 2. oder 3. Tag, was aber nur bei 3 Patienten beobachtet wurde.

Sieht man von den eben genannten Einschränkungen ab, so zeigte die Mehrzahl der Fälle einen deutlichen Anstieg der Lipase in den ersten 24 Stunden, später einen charakteristischen Abfall der Fermentaktivität in allen Fällen. Durch den starken Lipasesturz wurden manchmal sogar unternormale Werte erreicht. Das war naturgemäß häufig dann der Fall, wenn der präoperative Ausgangswert schon im unteren Bereich der Norm lag.

In der Literatur fand sich keinerlei Hinweis auf eine ähnliche Beobachtung. Lediglich Kern bringt in einer seiner Veröffentlichungen eine Kurve (44, Seite 457), aus der sich möglicherweise ein gleiches Verhalten ablesen läßt. Die Frage nach der Ursache dieser Erscheinung ist nicht ohne weiteres zu beantworten.

Der in $\frac{2}{3}$ der Fälle beobachtete Anstieg des Gesamtfermentes ist wohl im Sinne einer Reizung des Pankreas durch den operativen Eingriff zu deuten. Dafür spricht auch die noch häufiger, dabei meist ausgeprägter nachge-

wiesene Vermehrung des atoxylfesten, also des pankreasspezifischen Anteils (61). Diese Reizung der Bauchspeicheldrüse ist vermutlich kein Ausdruck einer pathologischen Veränderung sondern eher einer vorübergehenden Funktionssteigerung des Organs, welche vielleicht durch nervöse Einflüsse ausgelöst wird.

Schwieriger ist der Lipaseabfall zu deuten. Da er in praktisch allen Fällen auftrat, auch dann, wenn die primäre Reizung der Drüse fehlte, ist er sicher nicht mit einer Schädigung des Pankreas in Verbindung zu bringen. Naheliegend scheint mir eine Erklärung durch die postoperative Nahrungskarenz, auf deren Einhaltung nach Eingriffen im Oberbauch regelmäßig und besonders genau geachtet wird. Den physiologischsten und zugleich stärksten Reiz für die Ausschüttung der Sekretgranula aus den Azinuszellen des Exopankreas stellt nämlich die Nahrungsaufnahme dar (*Becker*). Da von einigen Autoren (*Bauer und Martin, Scoz und Guzzi*) sogar eine Abhängigkeit des Pankreasfermentspiegels von den Mahlzeiten festgestellt wurde, halte ich die Deutung für wahrscheinlich, daß der postoperative Fermentabfall auf das Fehlen der Nahrungszufuhr und damit des massivsten Reizes zurückzuführen ist. Der Umstand, daß die Diastase nicht das gleiche Verhalten zeigte, muß nicht unbedingt gegen diese Ansicht sprechen, da bekannt ist, daß die beiden Enzyme nicht genau den gleichen Gesetzmäßigkeiten unterliegen.

Es könnte allerdings auch an das Vorliegen von Permeabilitätsveränderungen in den Azinuszellen gedacht werden, wie es von *Henning und Heinkel* nach den Befunden bei der experimentellen Äthioninpankreatitis der Ratte gefordert wird.

Durch Fermentbestimmungen an gesunden Versuchspersonen oder auch an Versuchstieren, die einige Tage ohne Nahrungszufuhr gehalten werden müßten, wäre die Hypothese der alimentären Abhängigkeit des postoperativen Lipasespiegels einfach zu beweisen bzw. zu widerlegen.

Entsprechende weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Fragen halte ich deshalb für angezeigt.

Pathologische Fermentwerte

1. Beschreibung der Ergebnisse

Abweichungen vom physiologischen Spiegel der Pankreasfermente in Harn und Blut wurden für das stärkespaltende Enzym in 8, für das fettspaltende in 21 Fällen ermittelt. Unter letzteren waren 6 mal isolierte Abweichungen der atoxylfesten Lipase, die die normalen Grenzen nur ganz geringfügig über- oder unterschritten, zudem durch den geschilderten Ablauf der postoperativen Lipasekurve bedingt waren. Diese 6 Fälle erfuhren deshalb keine weitere Berücksichtigung.

Aufschlußreich ist dagegen die Korrelation der beiden Fermente in den restlichen Fällen.

Isolierte Diastaseentgleisung trat nur 1mal auf, eine alleinige Abweichung der Lipase dagegen in 8 Fällen. Abnorme Werte für beide Fermente kamen demzufolge bei 7 Patienten zur Beobachtung. In diesen 7 Fällen verhielten sich die Enzyme durchaus nicht überall gleichsinnig; so war in einigen Fällen bei deutlich erhöhter Diastase die Lipase unter die Norm abgesunken. Auch stimmten Lipase- und Amylaseveränderung im zeitlichen Auftreten nicht immer überein. Die bei Darlegung der präoperativen Fermentbestimmungen geäußerte Feststellung, daß Gesamtlipase und atoxylresistenter Anteil sich oft gegensinnig verhalten, bestätigte sich auch in den postoperativen Werten.

Die wichtigsten Fälle der Tabelle 5 werden ausführlicher beschrieben und die dazugehörigen Fermentwerte diskutiert. Die Enzymverhältnisse der übrigen Fälle sind dem Protokoll 2 zu entnehmen.

Tabelle 5

Nr.	Name	Eingriff	Fermentabweichung			Exitus
			Amylase	Lipasen		
				ARL	GEL	
1	Au M	Magenresektion	—	+	—	+
2	Ge J	Magenresektion	—	+	—	+
3	Ma M	Magenresektion	+	(+)	—	
4	Ro M	Magenresektion	+	(+)	—	
5	Sc A	Magenresektion	+	(+)	(+)	+
6	Sc J	Magenresektion	—	+	+	
7	Tr M	Magenresektion + Milzexstirpation + Pankreasteilresektion	+	+	(+)	+
8	Re A	Retrokolische GE	—	(+)	(+)	
9	Ra W	Antekolische GE	—	+	(+)	+
10	Kl M	Cholezystektomie	+	(+)	—	
11	Ph E	Cholezystektomie	—	—	(+)	
12	Li L	Cholezystektomie	+	(+)	(+)	
13	Ra A	Cholezystektomie	+	+	—	
14	Ul M	Cholezystektomie	+	—	—	
15	Re E	Cholezystektomie	—	(+)	—	
16	Fi E	Prob laparotomie	—	+	+	

(+) bedeutet geringfügigere Lipaseabweichung

Fall 1: Durch eine subtotale Magenresektion wurde bei dem 72jährigen Patienten (Tab. 3, Fall 2) ein auf das Antrum beschränktes Karzinom entfernt. Die Bauchspeicheldrüse wies keinen pathologischen Befund auf. Anlegen einer typischen hinteren Gastroenterostomie. 24 Stunden nach dem Eingriff war die atoxylfeste Lipase mit 0.75 auf über das doppelte des schon vor der Operation mäßig erhöhten Wertes angestiegen. Die Gesamtlipase zeigte die übliche postoperative Zacke, die Diastase war normal. Am Tage nach

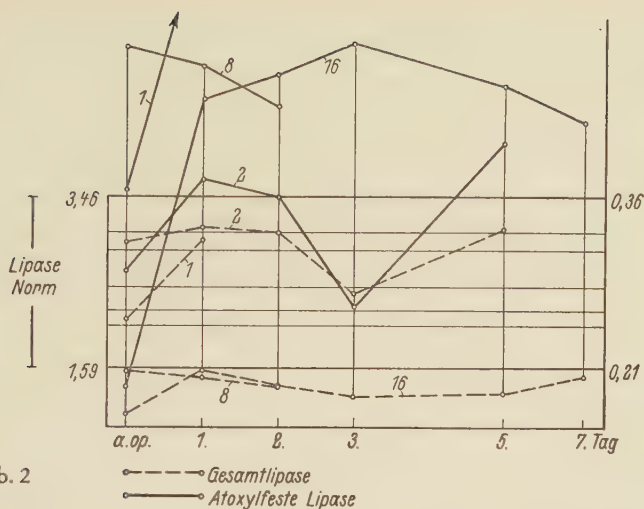


Abb. 2

der Operation trat ein deutlicher Ikterus auf, der Zustand verschlechterte sich rasch und nach großer tiefer Atmung trat nachmittags im Koma der Tod ein. Das Sektionsprotokoll nennt als Todesursache Herz- und Kreislaufversagen bei ausgeprägter allgemeiner Arteriosklerose. (Abb. 2, Kurve 1).

Fall 2: Der 45jährige Kranke wurde am 16. 10. wegen eines Kaskadenmagens operiert. Resektion des unteren Magendrittels und Anastomose nach Billroth II. Am 19. 10. stellt man eine postoperative Magenatonie fest, am 21. 10. tritt leichter Subikterus auf und am 22. 10. kommt der Patient unter dem Bilde der akuten fulminanten Lungenembolie ad exitum.

Die Sektion ergab ein hochgradig dilatiertes Fettherz. In einem mittleren Pulmonalarterienast der rechten Lunge steckte ein griffeldicker Thrombus. Die Leber war akut gestaut und leicht verfettet. Im Plexus prostaticus fanden sich Thromben. Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen.

In diesem Falle stieg die ARL am 1. Tag nach der Operation deutlich auf einen erhöhten Wert an. Der weitere Verlauf der Kurve war unauffällig, bis am Tage des Exitus die atoxylfeste Lipase wiederum auf einen erhöhten Wert (0,41) anstieg. Die Kurve der Gesamtlipase war typisch, die Diastaseverhältnisse immer normal. Die Lipasewerte finden sich in Abbildung 2, Kurve 2.

Fall 5: Hier wurde wegen eines ausgedehnten Karzinoms fast der gesamte Magen entfernt; alle sichtbaren Drüsen wurden exstirpiert. Gastroenterostomie. Am 4. Tage nach der Operation verstarb die 61jährige Patientin, nachdem sich postoperativ Herdpneumonie und Bauchfellentzündung eingestellt hatten, die nicht mehr beherrscht werden konnten.

Die Obduktion ergab neben einer abszedierten und konfluierten Broncho-

pneumonie, neben mäßiger Leberstauung und -verfettung und grauroter Auflockerung der Milz als Hauptbefund eine eitrige Peritonitis. Als Todesursache galt die Peritonitis in Verbindung mit der Lungenentzündung.

Vor der Operation hatte eine deutliche Erniedrigung der ARL bestanden (Tabelle 3, Fall 4). Nach einer eindeutigen Erhöhung am 1. Tag stiegen die Werte am 2. Tag noch weiter an. Die Gesamtlipase zeigte einen enormen Absturz am 3. Tag. Die Diastase war vor und 24 Stunden nach der Operation normal. Am 2. Tag entgleiste die Serumamylase auf 256 WE, während im Urin überhaupt keine diastatische Aktivität nachzuweisen war. Tags darauf war die Serumdiastase mit 128 WE an der oberen Grenze der Norm, während die Harndiastase steil auf 256 WE anstieg. Dieses eigentümliche Verhalten der Fermente veranschaulicht die Abbildung 3.

Fall 7: Die 46jährige Patientin wurde am 11. 11. wegen eines Karzinoms operiert, das von der Kardia ausging. Nach linksseitiger Thorakotomie zeigt sich ein Tumor, der fast den ganzen Magen einnimmt und in kinderhandflächengroßer Ausdehnung ins Pankreas infiltrierte. Da die Milzgefäße in den Tumor eingemauert sind, wird die Milz entfernt. Die Geschwulst wird aus dem Pankreas ausgeschnitten und nach Magenresektion eine Ösophagojejunostomie hergestellt.

Der postoperative Verlauf war der Schwere des Eingriffs angemessen, bot aber zunächst keine Besonderheiten. Am 15. 11. verschlechterte sich der Zustand auffällig. Das sehr druckschmerzhafte Abdomen erweckte den Verdacht auf Pankreatitis. Am 16. 11. geringfügige Besserung im Gesamtbe finden, der Bauch ist aber eher noch schmerzhafter. Am 17. 11. kommt es unter den Zeichen fortschreitender Herz- und Kreislaufinsuffizienz ad exitum.

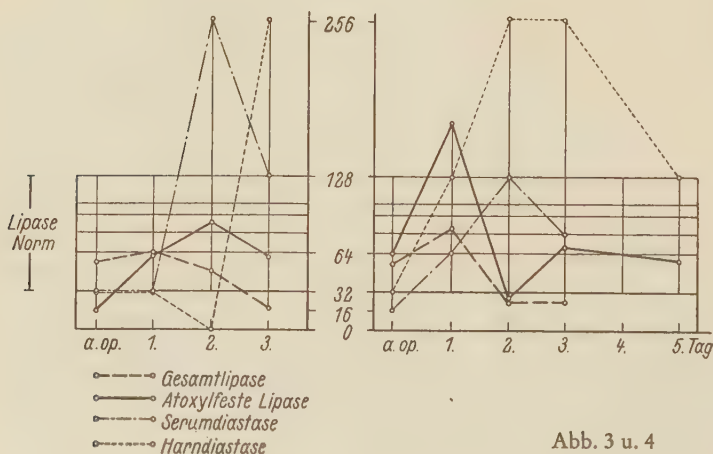


Abb. 3 u. 4

Die Sektion ergab eine massive Pankreasnekrose, schwere Fettgewebsnekrosen, Strangulationsileus und fibrinöse Oberbauchperitonitis. Auf eine Schädigung des Pankreas weist auch hier der starke Anstieg der ARL nach der Operation hin. Im weiteren kommt es zu normalem Absinken der atoxylresistenten Fraktion. Die Gesamtlipase zeigt wie im vorigen Fall final einen ausgeprägten Absturz. Beachtlich ist ferner die Diastaseentgleisung im Urin (Abb. 4).

Fall 8: Vor einigen Jahren war bei der jetzt 45jährigen Patientin der rechte Leberlappen wegen eines Echinococcus reseziert worden. Ein plötzlich aufgetretener Ikterus gab erneut Anlaß zum Eingreifen. Dabei fand sich nach Lösung von alten Verwachsungen ein vergrößerter und stark ikterischer linker Leberlappen. Das Duodenum war mit dem Rest des rechten Leberlappens flächenhaft verwachsen. Im Bereich der Verwachsung tastet man einen knolligen, faustgroßen Tumor. Wegen Duodenalstenose wird nun eine antekolische vordere Gastroenterostomie angelegt, ferner wird eine Anastomose zwischen der Leber und dem abführenden Schenkel der GE geschaffen.

4 Tage nach der Operation kommt es zum Exitus unter dem Zeichen des Leberkomas.

Die Fermentwerte vor der Operation finden sich auf Seite 15 (Tabelle 3, Fall 10). Nach der Operation fielen ARL und GL ab, wobei die Gesamtlipase unternormale Werte erreichte. Die Diastase war normal (Abb. 2, Kurve 8).

Fall 12: Wegen rezidivierender Gallenkoliken kam die 66jährige Patientin in die Klinik. Bei der Operation erscheint die Gallenblase prall mit Steinen gefüllt, die Wand ist derb-schwielig. Ductus choledochus und Ductus

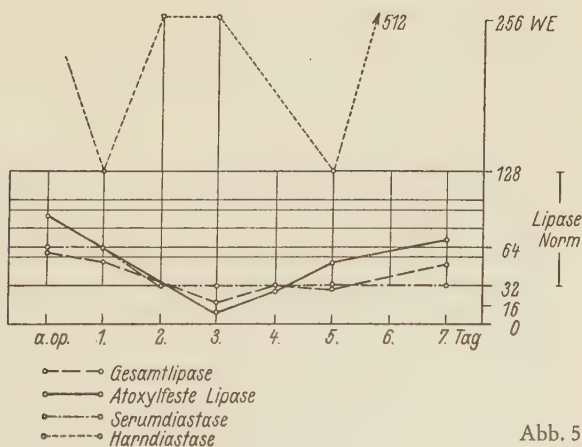


Abb. 5

cysticus sind gestaut und erweitert. Die Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege zeigt eine starke Ausweitung und eine konkrementbedingte Aussparung oberhalb der Choledochusmündung. Nach Inzision des Choledochus werden 2 Steine entfernt. Bei normalen Serumdiastasezahlen war die Harndiastase mehrfach deutlich erhöht, während atoxylfeste und Gesamtlipase teilweise unter die Norm absanken. (Abb. 5. Tabelle 3, Fall 8).

Fall 16: Zu einer ausgeprägten Erhöhung der atoxylresistenten Lipase kam es auch bei dieser 53jährigen Patientin. Wegen eines Verschlúkterus nach vorausgegangener Cholezystektomie (Tabelle 3, Fall 9) sollte eine Choledochusrevision vorgenommen werden. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich aber eine von Metastasen völlig durchsetzte Leber. Auch im Duodenum stellte sich eine krebssverdächtige Stelle dar. Der postoperative Verlauf war unkompliziert. Es fand sich ein Anstieg der ARL, der bis zum 3. Tag andauerte. Die präoperativ ebenso wie die atoxylresistente erniedrigte Gesamtlipase erreicht nur durch die übliche postoperative Zacke einen normalen Wert am 1. Tag. Die Diastase war immer unauffällig (Abb. 2, Kurve 16).

In einem Fall von Magenresektion wegen Karzinom (Fall 3) kam es am 2. und 3. Tag p. op. zu einer Harndiastasevermehrung auf 256 bzw. 512 WE, gleichzeitig war die ARL eindeutig unternormal und ließ den postoperativen Anstieg vermissen.

Ebenfalls wegen eines Karzinoms wurde eine Magenresektion bei einer Frau vorgenommen, deren Urindiastase am 2. Tag nach dem Eingriff 256 WE betrug, während sonst immer nur 64 WE gemessen wurden. Der erhöhte Wert für die ARL am Tage nach der Operation ergab sich aus der bekannten Kurve (Fall 4).

Bei einer unkomplizierten Cholezystektomie stellte sich ein Anstieg der ARL auf 0.39 ein, einen Tag später fand sich eine Serumdiastase von 256 WE bei normaler Urindiastase (Fall 10).

Eine andere typische Ausschälung der Gallenblase wurde ebenfalls mit einem ziemlich hohen ARL-Sprung beantwortet (Fall 13). Auf die Umkehr des Diastaseverhältnisses bei derselben Patientin ist schon hingewiesen worden (Tabelle 3, Fall 7).

Bei 2 weiteren einfachen Cholezystektomien fand ich einen sprunghaften Anstieg der Harndiastase (Fall 11) und eine besonders tiefe Zacke beim Absturz der Gesamtlipase (Fall 14).

Eine Magenresektion wegen Karzinom zog postoperativ eine starke Aktivitätsminderung beider Lipasefraktionen, besonders der Gesamtlipase, bei uncharakteristischen Diastasezahlen nach sich (Fall 6).

Ferner ist noch ein Fall aufgeführt (Fall 15), bei dem 6 Stunden nach typischer Ausschälung der Gallenblase ein hoher Anstieg der atoxylfesten Lipase (auf 0.43) ermittelt wurde, wogegen die Werte am 1. Tag nach der Operation bereits wieder normal waren.



In Abbildung 6 findet sich schließlich die Kurve eines Patienten, der nach langjähriger Ulcusanamnese (Tabelle 3, Fall 5) erneut wegen eines Zwölffingerdarmgeschwürs operiert werden sollte, bei dem sich der Eingriff aber wegen des hohen Alters auf das Anlegen einer retrokolischen Gastroenterostomie beschränken mußte. Bei einwandfreien Diastasewerten, die nur zwischen 16 und 64 WE schwankten, bestand schon vor der Operation nur geringe Lipaseaktivität. Die Werte sanken nach dem Eingriff weiterhin ab — die postoperative Zacke allerdings war ausgeprägt — und erreichten erstmals am 18. Tag wieder die untere Grenze der Norm.

2. Diskussion der Ergebnisse

Betrachtet man die pathologischen Fermentwerte, so überrascht zunächst das seltene, dabei meist nur geringfügige Entgleisen der Diastase. Wie aus der obigen Darstellung hervorgeht, konnte in insgesamt 41 Fällen nur 8 mal (= 19,5%) eine Diastaseerhöhung beobachtet werden; mehr als 512 WE wurden überhaupt nicht gemessen. Von diesen 8 Patienten zeigten 3 nur bei 1 postoperativen Bestimmung einen Wert von 256 WE, ein Fall von Cholezystektomie lediglich eine Umkehr des Fermentverhältnisses. Somit bleiben nur 4 Fälle von bedeutender Fermentvermehrung, unter ihnen einer bei gesicherter Pankreasnekrose. Diese Befunde decken sich nicht ganz mit den Ergebnissen anderer Untersucher (z. B. *Millbourn, Perryman und Hoerr, Gilbert* usw.), die durchwegs einen höheren Prozentsatz an postoperativen Amylasesteigerungen sahen. *Kern* fand bei 52 Oberbaueingriffen in 21% eine an die Operation anschließende Begleitpankreatitis mit hohen Serumdiastasewerten, allerdings nur in der unmittelbar postoperativen Phase. Er betont, daß die meisten Fermententgleisungen 24 Stunden nach dem Eingriff bereits wieder verschwunden waren, so daß bei einer Erstbestimmung am 1. Tag nach der Operation die Mehrzahl der Fälle dem Nachweis entgangen wäre. Mit dieser Angabe *Kerns* stimmen meine Ergebnisse gut überein.

Auffällig ist der hohe Prozentsatz von Lipaseabweichungen (= 36,6% der Gesamtfälle). Dabei war die Gesamtlipase immer im Sinne eines Absinkens

auf unternormale Werte betroffen, indes nie gesteigert. Wie man sich diesen Fermentsturz erklären könnte, ist auf Seite 23 auseinandergesetzt worden.

Im Gegensatz zu diesem diagnostisch nicht sehr verwertbaren Absinken der Gesamtlipase verdient das Verhalten der atoxylfesten Fraktion die größte Beachtung. Sechs der 16 in Tabelle 5 aufgezählten Eingriffe wurden mit einem signifikanten Anstieg des Ferments beantwortet. Nur ein einzigesmal kombinierte sich die Entgleisung der atoxylfesten Lipase mit einer Diastaseveränderung größerer Art.

In meinem Untersuchungsgut zeigt sich also eine weite Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Lipase- und denen der Diastasebestimmung. Dieser Unterschied wäre noch größer, wenn man eine Diastasekonzentration von 256 WE noch als physiologisch betrachten würde. Allerdings muß erwähnt werden, daß das stärkehydrolysierende Ferment nach den Oberbaucheingriffen vielfach deutlichen Schwankungen im Sinne der „Diastaseunruhe“ nach *Nusselt* unterlag. *Nusselt* bezieht diese Inkostanz der Enzymwerte auf einen Pankreasreizzustand, worunter er die mildeste Form einer Pankreasschädigung versteht.

Jedenfalls konnte in den vorliegenden Untersuchungen mit der Diastaseprobe allein nicht in allen Fällen die Pankreasbeteiligung aufgedeckt werden. Deshalb sollte der Diastasenachweis durch die Lipasebestimmung nach Möglichkeit ergänzt werden. Die Ermittlung der Gesamtaktivität des Ferments ergibt keine diagnostisch eindeutig verwertbaren Befunde, wogegen Veränderungen der atoxylrestistenten Fraktion entsprechend der Pankreasspezifität sehr ernst genommen werden müssen.

Das ersieht man daraus, daß in 4 der 6 Fälle von postoperativ hoher atoxylfester Lipase der Ausgang tödlich war; umgekehrt zeigten von den 5 Todesfällen des Untersuchungsgutes 4 einen ausgeprägten Anstieg des Ferments.

Die postoperative Pankreasfermententgleisung fand nur in 1 Fall eine sichere Erklärung. Hier stellte die Obduktion eine massive Pankreasnekrose fest, die in Zusammenhang mit einer operativ gesetzten Verletzung, nämlich der Teilresektion der Drüse, stand. Bei den anderen Todesfällen ergab die Sektion keinen besonderen Befund am Pankreas, doch darf in allen Fällen nach Art des Eingriffes oder der Todesursache eine Mitreaktion des Pankreas im Sinne eines Ödems angenommen werden. *Brinck* und *Gülzow* weisen darauf hin, daß Veränderungen an der Bauchspeicheldrüse dem Pathologen oft entgehen, sofern er nicht besonders darauf achtet, noch dazu steht die rasche Autolyse des Organs einer sicheren histologischen Untersuchung in vielen Fällen im Wege. Es ist offensichtlich, daß die Oberbauchperitonitis des Falles 5 (S. 25) das Pankreas miteinbezogen hat (*Hashimoto*). In den übrigen Krankengeschichten sind die Beziehungen nicht so eindeutig, doch ist die Annahme eines akuten Pankreasreizzustandes, wahrscheinlich eines akuten Ödems, sicher berechtigt. *Kern* wies

neuerdings wieder darauf hin, daß das akute Ödem der Bauchspeicheldrüse ebenso hohe Fermentwerte provozieren kann, wie die akute Pankreasnekrose selbst. Andererseits ist bekannt, daß diese seröse Entzündung im Sinne *Eppingers* voll rückbildungsfähig ist und in den meisten Fällen mit einer *restitutio ad integrum* endet. So erklärt es sich auch, daß in den übrigen Fällen mit Fermentveränderung klinisch niemals der Verdacht auf eine Pankreasbeteiligung geäußert werden konnte.

Auf den Zusammenhang zwischen Pankreasbeteiligung und Herz-Kreislaufversagen hat *Bernhard* (12) hingewiesen. Er fand, daß Verschlimmerung im Zustand der Kranken nach vorausgegangener Gallenoperation häufig mit einer Vermehrung der Diastase einhergingen und konnte einen auffälligen Parallelismus zwischen Pulszahl und Diastasevermehrung im Harn feststellen. Infolgedessen nahm er für $\frac{2}{3}$ der Todesfälle durch Herz- und Kreislaufversagen nach chirurgischen Eingriffen an den Gallenwegen eine ursächliche Beteiligung, zumindest einen schädigenden Einfluß des Pankreas an. Hier sei nur erwähnt, daß 2 (3) der 5 Todesfälle meines Untersuchungsgutes auf Herz- und Kreislaufversagen zurückzuführen waren.

Gülzow (26) hat vor kurzem von der Sicht des Klinikers auf die Zusammenhänge zwischen Pankreasaffektion und Leberschädigung aufmerksam gemacht. *Becker* behauptet vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus, daß viel eher eine gleichartige Beziehung zwischen Pankreasparenchym-schaden und Leberleiden besteht als zwischen Pankreaserkrankungen und Gallenleiden, was bisher im allgemeinen vertreten wurde. So war im vorliegenden Beobachtungsgut auch tatsächlich die Fermententgleisung in 4 Fällen mit einem Ikterus kombiniert.

Abschließend muß noch auf den Zusammenhang zwischen prä- und postoperativer Pankreasschädigung eingegangen werden. *Clairmont* sprach die Vermutung aus, daß in vielen Fällen von *Ulcus duodeni* ein krankhafter Zustand der Bauchspeicheldrüse vorliegt, der sie besonders vulnerabel macht und die häufigen postoperativen Pankreasstörungen erklärt. Ähnlich äußerte sich *Grewe*. *Perryman* und *Hoerr* stellten jedoch fest, daß bezüglich der postoperativen Diastasesteigerung keine faßbaren Unterschiede zwischen präoperativ gesunden und präoperativ geschädigten Pankreata bestanden. Meine Beobachtung, daß von 9 Patienten, bei denen vor der Operation unphysiologische Fermentverhältnisse ermittelt wurden, 7 nach dem Eingriff eine Reaktion des Pankreas erkennen ließen, spricht doch für einen solchen Zusammenhang.

Bernhard, der sich ursprünglich mit der Verwertbarkeit der Lipasebestimmung im Serum für die Pankreasdiagnostik beschäftigte, fand zufällig, daß bei der Mehrzahl seiner Karzinompatienten (nach einer seiner Veröffentlichungen sogar 87,4%) entweder unphysiologisch hohe oder deutlich erniedrigte Werte vorhanden waren. *Bernhard* und *Köhler* glaubten deshalb,

den Nachweis der atoxylfesten Lipase zu einem relativ sicheren Karzinomtest ausbauen zu können. Diese Anschauung ließ sich nicht sehr lange halten und erfuhr von den verschiedensten Seiten her manche Einschränkung. Neuerdings erhärteten *Mischel* und *Mischel* die Auffassung *Bernhards*, indem sie mittels der alten stalagmometrischen Methode zeigen konnten, daß die Durchschnittswerte karzinomkranker Frauen im Vergleich zu den Mittelwerten krebsgesunder Patientinnen deutlich erhöht waren.

Ich selbst konnte 10 Karzinomfälle untersuchen (9 Magenkarzinome, 1 Fall von Metastasenleber bei unbekanntem Primärtumor; 2 Fälle von Magenkrebs, bei denen das Pankreas durch Tumorerinfiltration geschädigt war, wurden ausgeschieden). Dabei fand ich in 6 Fällen völlig normale Werte. Die Verhältnisse der übrigen Patienten gibt Tabelle 6 wieder.

Tabelle 6

Nr.	Erkrankung	Gesamtlipase		Atoxylfeste	
		hoch	nieder	hoch	nieder
1	Magenkarzinom		+		
2	Magenkarzinom				+
3	Magenkarzinom			+	
4	Metastasenleber		+		+

Es ist daraus ersichtlich, daß ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Krebs und Lipasewerten nicht besteht. Mit *Heinkel*, *Irrgang* und *Dustmann* u. a. halte ich deswegen einen Karzinomnachweis aus dem Lipaseverhalten nicht für möglich.

Obwohl die vorliegende Arbeit sich nicht mit primären Erkrankungen des Pankreas befaßt, führe ich zum Schluß 2 Fälle von Bauchspeicheldrüsenerkrankung an, die die ganze Problematik der Pankreasdiagnostik aus Harn und Serum aufzeigen.

Fall 1: Bei dem 58jährigen Patienten hatte sich im Anschluß an eine akute Pankreasnekrose ein großer Abzess im Pankreaskopf sowie eine Zyste im Schwanzteil des Organs herausgebildet. 3 Wochen nach dem akuten Ereignis wurde operativ der Abzess eröffnet und der Eiter abgesaugt. Aus der Schwanzpseudozyste wurden Gewebsnekrosen und etwa 200 ccm Pankreassaft entfernt.

Die am Tage nach der Operation vorgenommene Fermentbestimmung ergab in Serum und Urin jeweils 64 WE! Die atoxylfeste Lipase war mit 0.21 an der unteren Grenze der Norm, während die Gesamtlipase mit 1.0 auffallend erniedrigt war. Im Zysteninhalte wurden folgende Werte ermittelt: Diastase 1024 WE, ARL 0.96, GL 1.03.

Fall 2: Hier handelte es sich um einen Pankreaskopftumor, der entfernt wurde. Die histologische Untersuchung ergab ein Karzinoid. Im weiteren

Verlauf entleerte sich aus der Drainagestelle zunächst ständig Pankreassaft. Allmählich ließ die Fistelsekretion nach und verschwand schließlich spontan. Während die Fistel sezernierte, wurden die Fermentwerte bestimmt. Urin- und Serumdiastase waren auch hier mit 128 bzw. 64 WE unauffällig, ebenso die beiden Lipasefraktionen (0.26 und 1.58). Die Untersuchung des Fistelsekretes ergab die enormen Zahlen von 28.57 für die Gesamtlipase (= 18.8 facher Serumwert) und 17.79, das ist das 68.4fache des Serumwertes (!) für die atoxylresistente Lipase. Die Aktivität des stärkespaltenden Enzyms betrug im Fistelsaft 4096 WE.

Auch bei einer zweiten, späteren Untersuchung ergaben sich im Serum völlig normale Werte.

Schlußbemerkungen

Die moderne Pankreasdiagnostik hat die deutliche Tendenz, das Schwergewicht auf die Bestimmung der Pankreasfermente im Blut (*Henning* und *Heinkel*) und im Harn zu legen. Die beiden letztgenannten Fälle decken aber die Problematik und Unsicherheit auch dieser Art der Diagnostik auf. Durch seine Untersuchungen konnte *Heinkel* zeigen, daß bereits physiologische Reize zu enorm hohen Diastasewerten führen können, er spricht deshalb geradezu von „physiologischer Fermententgleisung“. Auf der anderen Seite stehen Fälle schwerster Pankreasschäden, die sich — wie die beiden erwähnten — praktisch überhaupt nicht in den Serum- und Harnfermentwerten manifestieren.

Eine befriedigende Klärung all dieser Probleme kann man sich nur durch Untersuchungen an einem größeren Beobachtungsgut erwarten, die unter Beiziehung aller zur Verfügung stehender moderner Verfahren durchgeführt werden.

So hat schon vor 20 Jahren *Zorn* auf die Bedeutung der Harnlipasebestimmung hingewiesen und neuerdings berichten *Nothman* und *Callow* über ausgezeichnete Ergebnisse der Urinlipaseuntersuchung nach Sekretinverabreichung. Größere diagnostische Sicherheit scheint auch die Fermentbestimmung im Duodenalsaft (20) zu besitzen.

Zusammenfassung

1. In der modernen Pankreasdiagnostik stehen die Fermentbestimmungen in Harn und Blut an erster Stelle. Die postoperativen Pankreaskomplikationen beanspruchen heute zunehmendes Interesse.

2. Die *Wohlgemuth'sche* Diastaseprobe und der Lipasenachweis von *Heinkel* werden besprochen.
3. Die Normalwerte für die atoxylfeste und die Gesamtlipase werden bekanntgegeben.
4. An Hand von Literaturangaben und eigenen Untersuchungen wird das Verhalten von Diastase und Lipase bei Pankreasaffektionen sowie die Pankreasbeteiligung bei Oberbaucherkrankungen diskutiert.
5. Entstehungsursachen und Häufigkeit der postoperativen Pankreasschädigung werden durch Besprechung früherer Veröffentlichungen herausgestellt.
6. Das gewöhnliche Verhalten der Lipase nach Oberbauchoperationen wird geschildert.
7. Die Ergebnisse der postoperativen Fermentbestimmungen werden bei 16 Fällen beschrieben.
8. Die Ergebnisse werden diskutiert und dabei auf die Wichtigkeit der Untersuchung der atoxylfesten Lipase hingewiesen.
9. Die Beziehungen zwischen Karzinom und Serumlipase werden kurz gestreift.
10. 2 Fälle von schwerstem Bauspeicheldrüsenschaden werden zusammen mit den gefundenen Fermentwerten erwähnt.
11. Die Problematik dieser Art der Pankreasdiagnostik wird dargelegt und daraufhingewiesen, daß nur Untersuchungen größeren Stils eine befriedigende Klärung des Problems vermitteln können.

Protokoll 1

Lipasenormalwerte, ausgedrückt in ml n/50 NaOH, bezogen auf 0.2 ml Serum.

Männer			Frauen		
Nr.	GL	ARL	Nr.	GL	ARL
1	3.46	0.31	1	3.43	0.36
2	2.76	0.35	2	2.35	0.24
3	3.27	0.24	3	3.33	0.28
4	2.56	0.35	4	2.79	0.27
5	2.58	0.21	5	3.46	0.25
6	2.84	0.33	6	2.41	0.31
7	2.98	0.29	7	2.54	0.29
8	1.78	0.27	8	2.73	0.34
9	2.04	0.30	9	2.85	0.32

Männer			Frauen		
Nr.	GL	ARL	Nr.	GL	ARL
10	2.32	0.24	10	2.88	0.33
11	3.28	0.30	11	2.91	0.34
12	2.23	0.28	12	2.84	0.28
13	3.06	0.33	13	1.59	0.28
14	2.53	0.32	14	2.67	0.33
15	2.59	0.32	15	3.16	0.32
16	1.76	0.21	16	2.41	0.23
17	1.79	0.32	17	2.64	0.26
18	2.66	0.29	18	2.76	0.24
19	1.73	0.28	19	2.28	0.35
20	3.02	0.29	20	2.46	0.34
21	3.24	0.28	21	3.38	0.30
22	3.26	0.32	22	2.70	0.33
23	1.99	0.29	23	2.56	0.21
24	3.11	0.28	24	2.41	0.22
25	2.43	0.33	25	2.63	0.25
26	2.85	0.30	26	2.27	0.27
27	2.46	0.32	27	2.99	0.28
28	2.21	0.28	28	2.25	0.29
29	3.02	0.34	29	2.90	0.24
30	2.65	0.26	30	3.24	0.21
31	2.56	0.24	31	3.23	0.36
32	1.94	0.29	32	3.26	0.32
33	3.05	0.35	33	2.85	0.28
34	2.71	0.25	34	2.67	0.27
35	1.78	0.22	35	2.76	0.26
36	2.99	0.27	36	2.67	0.27
37	2.75	0.32	37	2.72	0.25
38	2.25	0.29	38	2.76	0.26
39	2.22	0.35	39	2.76	0.27
40	2.84	0.30	40	2.89	0.22
41	2.97	0.34	41	2.12	0.26
42	2.55	0.32	42	2.10	0.29
43	2.74	0.29	43	2.75	0.31
44	3.11	0.30	44	2.86	0.24
45	2.34	0.28	45	3.13	0.28
46	2.66	0.27	46	2.89	0.25
47	2.97	0.24	47	2.30	0.28
48	3.04	0.25	48	2.85	0.28
49	2.91	0.36	49	2.19	0.22
50	2.81	0.30	50	2.72	0.26

Protokoll 2

Fall		a. op.	6. Std.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	7. Tag
3	SD/UD	64/128		64/256	64/512	64/128	32/128	32/128	32/64
	ARL	0.28		0.19	0.17	0.33	0.24	0.22	0.21
	GEL	2.79		2.48	1.83	2.17	1.91	1.93	1.98
4	SD/UD	8/ 64		16/ 64	32/256	16/ 64		8/ 64	
	ARL	0.33		0.39	0.32	0.31		0.33	
	GEL	2.77		3.14	2.35	2.23		2.39	
6	SD/UD			16/128	8/128	16/ 64		32/ 64	
	ARL			0.26	0.24	0.23		0.17	
	GEL			1.56	1.39	1.24		1.19	
10	SD/UD	32/ 32		64/ 32	256/64	128/32		16/ 16	16/32
	ARL	0.26		0.39	0.38	0.33		0.29	0.30
	GEL	2.82		2.91	2.54	2.20		1.96	1.95
11	SD/UD	16/ 64	16/64	16/128	32/128	16/ 64		32/128	32/64
	ARL	0.30	0.32	0.29	0.24	0.27		0.23	0.21
	GEL	2.10	2.23	2.13	1.11	1.74		1.74	1.75
13	SD/UD	16/ 4		32/ 16					
	ARL	0.37		0.40					
	GEL	3.22		2.72					
14	SD/UD	32/ 32		32/ 64	32/ 64	32/256		32/ 64	
	ARL	0.23		0.32	0.23	0.23		0.27	
	GEL	2.32		2.25	1.85	1.88		2.01	
15	SD/UD	64/ 64	32/	32/ 64	32/ 64		32/128		
	ARL	0.33	0.43	0.34	0.30		0.29		
	GEL	2.97	3.55	3.03	2.80		2.57		

SD/UD: Serumdiastase/Urindiastase

ARL: Atoxylresistente Lipase

GEL: Gesamtlipase

Literaturverzeichnis

- (1) *Ammon, R. u. Chytrek, E.*: Die Bedeutung der Enzyme in der klinischen Diagnostik (Ergebnisse der Enzymforschung, VII, 1939).
- (2) *Ammon, R. u. Dirscherl, W.*, Fermente, Hormone, Vitamine, 2. Aufl. 1948.
- (3) *Arnesen*, zitiert bei 57.
- (4) *Bauer, Ch. W. u. Martin, W. F.*: J. of Am. Pharm. Ass. 5 (1948), 189.
- (5) *Baummann, F.*: Methoden der Fermentforschung, 1940.
- (6) *Becker, V.*: Sekretionsstudien am Pankreas, 1957.
- (7) *Bernhard, F.*: Dtsch. Z. Chir. 231 (1931), 1.
- (8) Ders.: Klin. Wschr. 1933/I, 221.
- (9) Ders.: Z. f. Krebsforschung 38 (1933), 450.
- (10) Ders.: Arch. klin. Chir. 186 (1936), 233.
- (11) Ders.: Bruns' Beiträge 165 (1937), 513.
- (12) Ders.: Zbl. f. Chir. 65 (1938), 920.
- (13) *Bernhard, F. u. Köhler, K.*: Dtsch. Z. Chir. 248 (1937), 72.
- (14) *Brinck, J. u. Gülzow, M.*: Z. f. klin. Med. 131 (1937), 747.
- (15) *Broehmeyer, K.*: Klin. Wschr. 1924, 1526.
- (16) *Clairmont, P.*: Dtsch. Z. Chir. 159 (1920), 251.
- (17) Ders.: Schw. Med. Wschr. 53 (1923), 301.
- (18) *Dunphy, J. E., Brooks, J. R. u. Achroyd, F.*: New England J. Med. 248 (1953), 445.
- (19) *Eppinger*, zitiert bei 25.
- (20) *Fahrländer, H.*: Gastroenterologia, 78 (1952), 205.
- (21) *Geissendörfer, H.*: Arch. klin. Chir. 198 (1940), 321.
- (22) *Gilbert, M.*: J. Am. Med. Ass. 159 (1955), 775.
- (23) *Grassberger, A.*: Dtsch. Z. Chir. 210 (1928), 293.
- (24) *Grewe, H. E.*: Zbl. f. Chir. 281 (1952), 183.
- (25) *Gülzow, M.*: Z. f. klin. Med. 138 (1940), 76.
- (26) Ders.: Verhdl. dtsh. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., XVI. Tagung, Lübeck 1953.
- (27) *Hangleiter, H. u. Reuter, A.*: Z. f. ges. exp. Med. 107 (1940), 355.
- (28) *Hashimoto*, zitiert bei 21.
- (29) *Heinkel, K.*: Mchn. Med. Wschr. 1954, 1235.
- (30) Ders.: D. Ärztl. Laboratorium 2 (1956), 61.
- (31) *Heinkel, K. u. Lai, W.*: D. Ärztl. Laboratorium 2 (1956), 82 u. 121.
- (32) *Henning, N.*: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten, 1956.
- (33) Ders.: Verhdl. dtsh. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh., XVI. Tagung, Lübeck 1953.
- (34) Ders.: Krankheiten der Verdauungsorgane (in *Dennig*, Lehrbuch der inneren Medizin, 1954).
- (35) *Henning, N. u. Heinkel, K.*: Z. f. ges. exp. Med. 120 (1955), 221.
- (36) *Herrmann, W.*: Inguraldissertation 1949.
- (37) *Hess, W.*: Die chirurgische Behandlung der Pankreaserkrankungen (Vorträge aus der praktischen Chirurgie, Heft 36, 1954).
- (38) Ders.: Pankreas (in *Hellner-Nissen-Voßschulte*, Lehrbuch der Chirurgie, 1957).
- (39) *Irrgang, K. u. Dustmann, I.*: Biochem. Zschr. 322 (1952), 520.

- (40) Jorns, G.: Chirurgie der Bauchspeicheldrüse, 1954.
- (41) Katsch, G.: Verdauungs- u. Stoffwechselkongress 1924.
- (42) Ders.: Klin. Wschr. 1925, 291.
- (43) Katsch, G. u. Gülzow, M.: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse, Hdb. der inneren Medizin, Bd. 3/II, Berlin 1952.
- (44) Kern, E.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 281 (1955), 255.
- (45) Ders.: Langenbecks Archiv und Dtsch. Z. Chir. 282 (1955), Sitzungsbericht der 72. Tagung der Dtsch. Ges. f. Chir. 1955.
- (46) Kern, E., Wagner, E. u. Mardersteig, E.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 281 (1956), 454.
- (47) Kern, E., Lo, H. W., Flux, Ch., Schimmelpfennig, H. u. Billmann, U.: Klin. Wschr. 1957, 572.
- (48) Lidgas, E.: Bruns' Beiträge 183 (1951), 287.
- (49) Lagerlöf, zitiert bei 63.
- (50) Maier, T.: Inauguraldissertation 1949.
- (51) Makaffey, J. H. u. Howard, J. M.: Arch. Surg. 70 (1955), 348.
- (52) Mejerson, zitiert bei 36.
- (53) Millbourn, E.: Acta chir. Scand. 98 (1949), 1.
- (54) Mischel, A. u. Mischel, W.: Zbl. f. Gynäkologie 77 (1955), 59.
- (55) Necheles und Mitarbeiter, zitiert bei 6.
- (56) Nothman, M. M. u. Callow, A. D.: Amer. J. Gastro-Enterol. 27 (1957), 256.
- (57) Nusselt, H.: Bruns' Beiträge 177 (1948), 1.
- (58) Perryman, R. G. u. Hoerr, S. O.: Amer. J. Surg. 88 (1954), 417.
- (59) Popper, H. L.: Dtsch. Z. Chir. 236 (1932), 124.
- (60) Ders.: Amer. J. dig. diseases 15 (1958), 1.
- (61) Rona, R., Petow, H. u. Schreiber, H.: Klin. Wschr. 1922/II, 2366.
- (62) Rona, P. u. Michaelis, L.: Biochem. Zschr. 31 (1911), 345.
- (63) Rupert, F.: D. Ärztl. Laboratorium 2 (1956), V.
- (64) Schmerel, F.: Biochem. Zschr. 208 (1929), 415.
- (65) Schmieden, V. u. Sebening, W.: Arch. klin. Chir. 148 (1927), 319.
- (66) Scoz, G.: Klin. Wschr. 1940/II, 1014.
- (67) Scoz, G. u. Guzzi, A.: Klin. Wschr. 1943, 262.
- (68) Saegesser, M.: Spezielle chirurgische Therapie, 1957.
- (69) Seligman, A. M. u. Nachlas, M. M.: J. Clin. Investigation 1949, 31.
- (70) Stark, W.: Dtsch. Z. Chir. 247 (1936), 632.
- (71) Unger, E. u. Heuss, H.: Zbl. f. Chir. 53 (1926), 1500, 54 (1927), 770.
- (72) Usland, zitiert bei 53, 75.
- (73) Walzel, P.: Arch. klin. Chir. 137 (1925), 512.
- (74) Warren, K. W.: Surgery 29 (1951), 643.
- (75) Ders.: J. Amer. Med. Ass. 154 (1954), 803.
- (76) Wildegangs, F.: Zschr. ärztl Fortbildung 1937, 307.
- (77) Wohlgemuth, J.: Biochem. Zschr. 9 (1908), 1.
- (78) Ders.: Klin. Wschr. 1929, 1253.
- (79) Zorn, B.: Fermentforschg. 15 (1938), 397.

Lebenslauf

Gerhard Hans Hofmeier wurde am 20. März 1934 als Sohn des Verwaltungssekretärs *Josef Hofmeier* in München geboren.

Von 1939 bis 1944 besuchte er die Volksschule und trat im Herbst 1944 in das humanistische Theresiengymnasium in München über, an dem er sich im Juli 1952 der Reifeprüfung unterzog. Im Wintersemester 1952/53 immatrikulierte er sich zum Studium der Medizin an der Universität München, um hier nach fünf vorklinischen Semestern das Physikum abzulegen. Das erste klinische Semester verbrachte er in Freiburg i. Br., den Rest des klinischen Studiums wieder in München, wo er im Sommer 1958 die ärztliche Prüfung bestand.

Seit Anfang 1956 beschäftigte er sich mit der Arbeit zur Dissertation, deren Anregung er Herrn Professor Dr. *H. Lüdecke* verdankt.

Aufrichtigen Dank sage ich Herrn Professor Dr. *H. Lüdecke* für die Überlassung des interessanten Themas und die stets freundlich erteilten Ratschläge.

Herrn Professor Dr. *E. K. Frey* danke ich für die Übernahme des Referates.

München, im Sommer 1958.

